

Frekuensi Gametositemia pada Pasien Malaria Falsiparum Hari Ketiga setelah Pemberian Primakuin Dosis Tunggal

Antonius Rio Adi Nugraha

Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak

Primakuin merupakan satu-satunya gametosida yang mampu memutus siklus penularan malaria. Kegagalan primakuin dalam membasmi gamet P. falciparum merupakan masalah penting dan harus dideteksi sejak dini. Penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui frekuensi gametositemia hari ke-3 setelah pemberian obat anti malaria sehingga kemungkinan kegagalan pemberian dosis tunggal primakuin dapat diketahui. Penelitian ini menggunakan desain deskriptif retrospektif dengan data sekunder semua pasien rawat inap pada bulan Januari-Juni 2014 di RS Karitas, Sumba Barat Daya. Diagnosis malaria ditegakkan dengan pemeriksaan sediaan darah apus secara mikroskopis. Semua pasien dengan malaria falsiparum di RS Karitas mendapat primakuin dosis tunggal pada hari ke-1 perawatan (H0). Pada pemeriksaan ulang malaria hari ke-3 (H3), frekuensi gametositemia adalah 8,8% di kelompok pasien tanpa gametositemia pada H0, 45,5% di kelompok pasien dengan gametositemia pada H0, dan 14,7% dari semua pasien. Penelitian ini menunjukkan frekuensi gametositemia H3 yang tinggi bila dibandingkan dengan penelitian lain. Penelitian lanjutan perlu dilaksanakan untuk mencari penyebab tingginya frekuensi gametositemia setelah pemberian primakuin dosis tunggal.

Kata kunci: malaria, primakuin, gametositemia, Sumba Barat Daya

Gametocytaemia Frequency in Falciparum Malaria Patients on Day Three after a Single Dose of Primaquine Administration

Abstract

Primaquine is the only gametocide capable of breaking the cycle of malaria transmission. Primaquine's failure in eradicating plasmodium falciparum gametocytes is a very important issue and should be detected early. This study was conducted to determine the frequency of gametocytaemia on day 3 after administration of anti-malaria drugs so that the possibility of failure of a single dose of primaquine can be recognized. This was a retrospective descriptive design study using secondary datas of all patients hospitalized from January to June 2014 at Karitas Hospital, West Sumba. Diagnosis of malaria is made by microscopic observation of blood smear preparations. All patients with falciparum malaria in Karitas Hospital received a single dose of primaquine on day 1 of admission (D0). On re-examination of malaria on day 3 (D3), the frequency of gametocytaemia was 8.8% in the group of patients without gametocytaemia on D0, 45.5% in the group of patients with gametositemia on D0, and 14.7% of all patients. This study showed a high frequency of D3 gametocytaemia, compared to other studies. In conclusion, further research needs to be done to find the cause of the high gametocytaemia frequency after administration of a single dose of primaquine.

Keywords: malaria, primaquine, gametocytaemia, South West Sumba

Pendahuluan

Malaria merupakan masalah kesehatan terutama di Indonesia bagian timur. Di Indonesia, tercatat 2,5 juta kasus setiap tahunnya.¹⁻³ Angka tersebut terdeteksi di pusat pelayanan kesehatan masyarakat dan diperkirakan lebih dari 8 juta kasus/tahun yang tidak terdeteksi.³ Indonesia bagian timur memiliki kejadian malaria paling banyak dibandingkan daerah lain yaitu 80% kasus dan spesies yang paling sering menyebabkan kematian adalah *P.falciparum*.⁴⁻⁶

Sejak tahun 2009, Indonesia memulai program pemberantasan malaria dengan target eliminasi total malaria secara menyeluruh. Eliminasi total adalah tidak adanya penularan malaria secara lokal di daerah tertentu. Provinsi Nusa Tenggara Timur (NTT) ditargetkan untuk mencapai hal tersebut pada tahun 2030.^{5,7}

P. falciparum mengalami 2 siklus hidup, yaitu fase seksual dan aseksual. Parasit fase seksual disebut gametosit dan berkontribusi dalam penularan malaria antar manusia dengan perantara nyamuk.

Derivat artemisinin seperti artemeter, artesunat, atau dihidroartemisinin hanya mampu membasmi *P. falciparum* fase aseksual dan gametosit muda sedangkan primakuin mampu membasmi gametosit dewasa.^{8,9} Oleh sebab itu, WHO merekomendasikan dosis tunggal primakuin di setiap regimen obat antimalarial untuk memutus rantai penularan. Kegagalan primakuin membasmi gametosit merupakan masalah penting karena gametosit dewasa yang tidak terbasmi berisiko untuk memiliki gen-gen resistensi terhadap obat anti malaria yang telah diberikan.^{10,11} Apabila gametosit tersebut terisap oleh nyamuk anopheles, gametosit tersebut akan berkembang menjadi sporozoit yang resisten terhadap obat anti malaria dan akan menginfeksi pasien lain yang digigit oleh nyamuk tersebut untuk berkembang menjadi schizont yang juga resisten terhadap obat anti malaria. Dengan demikian, siklus hidup plasmodium tidak akan terputus dan eliminasi total malaria akan semakin sulit untuk dicapai.

WHO merekomendasikan pemeriksaan ulang malaria pada hari ke-3 pengobatan (H3). Hal tersebut sebagai indikator awal keberhasilan atau kegagalan terapi, terutama keberhasilan atau kegagalan primakuin karena obat tersebut hanya diberikan tunggal pada awal pengobatan.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui frekuensi gametositemia *P.falciparum* H3 sehingga kemungkinan kegagalan pemberian dosis tunggal primakuin pada hari ke-1 perawatan (H0) dapat diketahui.

Metode

Desain penelitian ini adalah deskriptif retrospektif menggunakan data sekunder pasien rawat inap selama bulan Januari-Juni 2014 di RS Karitas, Kabupaten Sumba Barat Daya (SBD). RS Karitas merupakan satu-satunya sarana kesehatan sekunder di SBD, NTT untuk pasien malaria, mencakup pasien dari Kecamatan Kota, Loura, Kodi, Kodi Utara, Kodi Balaghar, Kodi Bangedo, Weejewa Utara, Weejewa Selatan, Weejewa Barat, Weejewa Timur dan Weejewa Tengah.

Kriteria inklusi adalah pasien berusia ≥ 17 tahun dan kriteria eksklusi adalah pasien hamil, alergi obat anti malaria, serta infeksi malaria campur.

Diagnosis malaria ditegakkan melalui pemeriksaan sediaan apus darah tebal dan tipis yang diwarnai giemsa, kemudian dilihat di bawah mikroskop cahaya. Pemeriksaan tersebut dilakukan pada hari ke-1 dan ke-3.

Modalitas terapi yang ada antara lain artemeter (intravena/IV), klindamisin (oral), doksisisiklin (oral), kina (IV dan oral) dan primakuin (oral).

Standar tatalaksana mengacu pada Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria di Indonesia yaitu lini pertama menggunakan injeksi artemeter 3,2 mg/kgBB kombinasi dengan primakuin 45 mg dosis tunggal pada hari ke-1, dilanjutkan dengan injeksi artemeter 1,6 mg/kgBB pada hari ke-2 sampai ke-5. Kina diberikan sebagai lini ke-2 dengan cara infus kina 10 mg/kgBB yang dilarutkan di dalam dekstrosa 5% 500 cc selama 4 jam, sebanyak 3x/hari dengan diselingi pemberian ringer laktat 500 cc selama 4 jam. Setelah pasien dapat menelan dengan baik, pemberian kina dilanjutkan dengan tablet 3x3 atau 3x2 tablet, tergantung berat badan, kombinasi dengan doksisisiklin 100 mg 2x/hari, dan primakuin 45 mg dosis tunggal.

Data umum yang diambil meliputi jenis kelamin, usia, pekerjaan, hemoglobin, leukosit dan trombosit; suhu aksila pada hari ke-1, terapi yang digunakan, lama demam, keluhan pada hari ke-3 perawatan, lama perawatan, dan biaya perawatan. Data khusus yang diambil adalah frekuensi pasien dengan gametositemia berdasarkan pemeriksaan mikroskopis hari ke-1 dan ke-3.

Hasil

Selama bulan Januari-Juni 2014, terdapat 113 pasien dewasa rawat inap yang menderita malaria falsiparum. Sebanyak 97 pasien (85,8%) merupakan pasien berusia produktif, 59 perempuan (52,2%) dan sebagian besar pasien (79,6%) bekerja sebagai petani (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Demografi Pasien Malaria di RS Karitas, 2014

Karakteristik	n (%)
Umur	
17-50	97 (85,8)
>50	16 (14,2)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	54 (47,8)
Perempuan	59 (52,2)
Pekerjaan	
Petani	90 (79,6)
IRT	8 (7,1)
Pelajar	12 (10,6)
Nelayan	1 (0,9)
Tidak Bekerja	2 (1,8)

Pemeriksaan klinis pada hari ke-1 umumnya pasien (77,9%) datang dengan kondisi demam dan rerata suhu aksila 38,2°C. Dari pemeriksaan darah tepi 42,5% mengalami anemia, 31,9% leukopenia, dan 74,3% trombositopenia (Tabel 2).

Pada pemeriksaan mikroskopis hari ke-1 57 pasien tanpa gametosit dan 11 pasien dengan gametosit. Paling banyak terdapat trofozoit *P.falciparum* bentuk cincin (27,4%) +2 dan gametosit, paling banyak ditemukan +1 (9,7%).

Tabel 2. Data Suhu dan Pemeriksaan Laboratorium pada Perawatan hari ke-1

Pemeriksaan	n (%)
Suhu Aksila (C)	
<37,5	25 (22,1)
37,5-41,5	88 (77,9)
>41,5	0
Hb (g/dL)	
<4	1 (0,9)
4-12	47 (41,6)
>12	53 (46,9)
Tidak Diperiksa	12 (10,6)
Leukosit (/µL)	
<4800	36 (31,9)
4800-10800	58 (51,3)
>10800	7 (6,2)
Tidak Diperiksa	12 (10,6)
Trombosit (/µL)	
<150000	84 (74,3)
150000-400000	16 (14,2)
>400000	1 (0,9)
Tidak Diperiksa	12 (10,6)

Pada hari ke-3, pasien dengan gametositemia 8,8% di kelompok pasien tanpa gametositemia H0, 45,6% di kelompok pasien dengan gametositemia H0, dan 14,71% dari semua pasien (Tabel 3).

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan Mikroskopis pada Hari ke-1 dan ke-3

<i>P. falciparum</i>	H0 (%)	H3 (%)
Cincin		
0	1 (0,9)	59 (52,2)
+1	21 (18,6)	6 (5,3)
+2	31 (27,4)	1 (0,9)
+3	30 (26,6)	1 (0,9)
+4	30 (26,6)	1 (0,9)
Tidak diperiksa	0	45 (39,8)
Gametosit		
0	97 (85,8)	58 (51,3)
+1	11 (9,7)	7 (6,2)
+2	1 (0,9)	3 (2,7)
+3	2 (1,8)	0
+4	2 (1,8)	0
Tidak Diperiksa	0	45 (39,8)

Dari 113 pasien malaria falsiparum, 74,3% mendapat terapi kombinasi artemeter dan 25,7% kombinasi kina. Dengan terapi tersebut 72,6% pasien mengalami penurunan demam dalam waktu 24 jam dan hanya 2 pasien yang demam sampai hari ke-3. Keluhan pada hari ke-3 umumnya mual 46,9% (Tabel 4). Rerata lama rawat inap adalah 90,3 jam.

Tabel 4. Lama Demam dan Keluhan Pasien pada Hari ke-3 Perawatan

Pemeriksaan	n (%)
Lama Demam (jam)	
<24	82 (72,6)
24-48	25 (22,1)
48-72	2 (1,8)
>72	0
Tanpa Febris	4 (3,5)
Keluhan H3	
Mual	53 (46,9)
Muntah	9 (8)
Diare	6 (5,3)
Melena	3 (2,7)
Demam	2 (1,8)
Nyeri Kepala	1 (0,9)
Tidak ada keluhan	52 (46)

Tabel 5. Jumlah Pasien Gametositemia Hari ke-3 setelah Pemberian Primakuin

Plasmodium Gamet H0	Plasmodium Gamet H3		Total
	Negatif	Positif	
Tanpa gametosit	52(89,7%)	5 (7,4%)	57(83,8%)
Dengan gametosit	6 (8,8%)	5 (7,4%)	11(16,2%)
Total	58(85,3%)	10(14,7%)	68 (100%)

Pembahasan

Primakuin adalah obat malaria yang tergolong sebagai gametosidal, terbentuk dari senyawa 8-aminokuinolin. Primakuin mencapai konsentrasi puncak di darah dalam waktu 3 jam dan disekresikan melalui urin dengan waktu paruh plasma 4-9 jam.¹² Mekanisme kerja primakuin adalah dengan merusak fungsi mitokondria gametosit.⁸ Tidak seperti obat anti malaria lain yang membunuh gametosit muda, primakuin merupakan satu-satunya obat anti malaria yang efektif membunuh gametosit dewasa sehingga obat tersebut wajib diberikan untuk setiap pasien malaria. Primakuin juga mampu memutus rantai transmisi parasit dan mencegah penyebaran resistensi, apalagi jika dikombinasikan dengan obat anti malaria lain seperti *artemisinin combination therapy* (ACT).¹³ Oleh sebab itu, kegagalan primakuin dalam membasmi gametosit akan berakibat fatal dan harus dicegah.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian di Uganda yang mendapatkan rerata durasi keberadaan gametosit di darah selama 6,6 hari (3,6 hari setelah pemberian primakuin) sedangkan frekuensi gametositemia secara keseluruhan pada hari ke-7 (4 hari setelah pemberian primakuin) adalah 14,4%.¹⁴ Di Sumatera Selatan, frekuensi gametositemia hari ke-4 (kelompok pasien dengan gametositemia saat awal pemberian primakuin) setelah pemberian primakuin adalah 53,6%.¹⁵ Meskipun demikian, beberapa penelitian lain menyatakan frekuensi gametositemia yang lebih rendah dari hasil tersebut. Penelitian di Amerika menyatakan bahwa waktu rerata pembersihan gametosit adalah 7 hari (4 hari setelah pemberian primakuin).¹⁶ Penelitian tersebut juga menyatakan frekuensi pasien dengan gametositemia pada hari ke-4 (kelompok pasien tanpa gametositemia pada hari pemberian primakuin) setelah pemberian primakuin adalah 0,7% dan 5% dari keseluruhan pasien.¹⁶ Penelitian lain di Myanmar menyatakan frekuensi gametositemia pada hari ke-7 (4 hari setelah pemberian primakuin) adalah kurang dari

3%, dengan kejadian gametositemia baru hanya 1 dari 272 pasien (0,4%).¹⁷ Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian di Kalimantan dan Sulawesi yang memperoleh gametositemia pada hari ke-3 setelah pengobatan tanpa menggunakan primakuin yaitu 42,1% dari seluruh pasien.⁷

Berbagai faktor dapat menyebabkan tingginya frekuensi gametositemia. Waktu pemberian obat yang optimal merupakan salah satu faktor yang berperan penting. Sebuah meta analisis menyatakan bahwa pemberian primakuin yang terlalu dini hanya akan membasmi gametosit dewasa (stadium V) dan tidak mampu mencegah pertumbuhan gametosit muda (stadium I-IV) sehingga penularan masih akan terjadi dalam waktu 10 hari.¹³

Penelitian di Thailand dan Indonesia menyatakan waktu paling efektif untuk memberikan primakuin adalah hari ke-3 setelah pemberian ACT, yaitu saat terjadinya puncak gametositemia.^{15,18} Berbeda dengan penelitian tersebut, RS Karitas memberikan primakuin pada hari ke-1 pengobatan atau setelah pasien mampu menerima asupan oral sesuai dengan rekomendasi Pedoman Penatalaksanaan Kasus Malaria.⁴ Dengan demikian, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menentukan waktu pemberian primakuin yang paling tepat bagi pasien malaria di SBD.

Faktor lain yang mempengaruhi frekuensi gametositemia adalah kualitas obat. Penelitian di Papua Nugini mendapatkan hasil 78,4% sampel primakuin tidak mengandung dosis sesuai dengan nilai yang tertera.¹⁹ Penelitian tersebut juga mendapati bahwa dari 5 sampel obat yang diproduksi di Indonesia, 1 sampel memiliki kandungan obat yang lebih rendah dibanding dengan nilai yang tertera. Hal itu berisiko menurunkan efektivitas obat dan menyebabkan kegagalan pembasmian gametosit sehingga meningkatkan risiko terjadinya resistensi terhadap ACT. Oleh sebab itu perlu dilaksanakan penelitian serupa di SBD untuk mengetahui bagaimana kualitas obat malaria di SBD.

Resistensi gametosit terhadap primakuin juga belum dapat disingkirkan namun sampai saat ini belum ada laporan mengenai hal tersebut. Beberapa penelitian justru menyaranakan penurunan dosis tunggal primakuin menjadi 0,4 mg/kgBB sehubungan dengan efek samping hemolitik.^{14,20}

Pemeriksaan mikroskopik memiliki kelemahan karena tidak mampu membedakan gametosit pada hari ke-3 merupakan gametositemia akibat resistensi atau reinfeksi. Oleh sebab itu, pemeriksaan lebih lanjut di tingkat molekular perlu dilakukan untuk memastikan resistensi, rekrudensi atau reinfeksi di kasus tersebut.

Follow up sampai dengan 28 hari setelah pengobatan juga perlu dilakukan. WHO merekomendasikan pemeriksaan plasmodium di hari ke-0, 3, 7, 14, dan ke-28 setelah pemberian obat anti malaria untuk memastikan eradikasi total malaria.²¹ Namun, sampai saat ini hal tersebut sulit direalisasikan di SBD karena faktor ekonomi dan pendidikan. Kabupaten tersebut merupakan kabupaten dengan penduduk miskin ke-2 terbanyak di NTT yang merupakan provinsi ke-3 dengan penduduk miskin terbanyak di Indonesia.^{22,23} Biaya transportasi ke rumah sakit memberatkan pasien untuk kontrol setelah keluar dari fasilitas rawat inap rumah sakit. SBD juga memiliki jumlah penduduk tidak sekolah tertinggi di NTT.²² Pendidikan pasien yang rendah menyebabkan petugas kesehatan sulit mengedukasi pasien untuk datang kontrol. Pasien sering tidak datang kontrol karena tidak lagi merasa sakit.

Kesimpulan

Frekuensi gametositemia pasien malaria falsiparum di RS Karitas SBD pada hari perawatan ke-3 tergolong tinggi bila dibandingkan dengan penelitian di tempat lain.

Daftar Pustaka

- Rampengan TH. Malaria pada anak. Malaria dari molekular ke klinis. Edisi ke-2. Jakarta: ECG; 2011.
- WHO. The world malaria report. WHO. 2010.
- Winarno, Hutajulu B. Review of national vector control policy in Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Indonesia; 2010.
- Pedoman penatalaksanaan kasus malaria di Indonesia. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2009.
- Epidemiologi malaria di Indonesia. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2011.
- Syafruddin D, Asih PBS, Coutrier FN, Trianty L, Noviyanti R, Luase Y, *et al.* Malaria in Wanokaka and Loli subdistrict, East Nusa Tenggara Province, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74(5):733-7.
- Risniaty Y, Hasugian AR, Siswanto H, Avrira R, Tjitra E, Delima. Respons klinis dan parasitologis dihidroartemisinin-piperakuin pada subyek malaria falsiparum dan malaria vivaks pada hari ke-3 kunjungan ulang. *Media Litbang Kesehatan.* 2011;158-64.
- Wang Z, Liu M, Liang X, Siriwat S, Li X, *et al.* A flow cytometry based quantitative drug sensitivity assay for all *P.falciparum* gametocyte stages. *PLoS ONE.* 2014;9(4): e93825.
- Lubell Y, White L, Varadan S, Drake T, Yeung S, *et al.* Ethics, economics and the use of primaquine to reduce falciparum malaria transmission in asymptomatic populations. *PLoS Med.* 2014;11(8): e1001704.
- D'Alessandro S, Silvestrini F, Decherig K, Corbett Y, Parapini S, Timmerman M, *et al.* *P.falciparum* screening assay for antigametocyte drugs based on parasite lactate dehydrogenase detection. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68: 2048-58.
- WHO evidence review group: The safety and effectiveness of single dose primaquine as a *P. falciparum* gametocytocide. Malaria Policy Advisory Committee Meeting 11-13 September 2012, WHO HQ.
- Clark MA, Harvey RA, Finkel R, Rey JA, Whalen K. Lippincott's illustrated reviews: pharmacology. 5th ed. Baltimore: Wolters Kluwer; 2012.
- Abay SM. Blocking malaria transmission to anopheles using artemisinin derivatives and primaquine: a systematic review and meta-analysis. *Abay Parasites & Vectors.* 2013;6:278.
- Eziefula AC, Bousema T, Yeung S, Kanya M, Owaraganise A, Gabagaya G, *et al.* Single dose primaquine for clearance of *P. falciparum* gametocytes in children with uncomplicated malaria in Uganda: a randomised, controlled, double blind, dose ranging trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:130-9.
- Sutanto I, Suprijanto S, Kosasih A, Dahlan MS, Syafruddin D, Kusriastuti R, *et al.* The effect of primaquine on gametocyte development and clearance in the treatment of uncomplicated falciparum malaria with dihydroartemisinin-piperaquine in South Sumatra, Western Indonesia: an open-label, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2013;56(5):685-93.
- Shah NK, Schapira A, Julianto JJ, Srivastava B, MacDonald PDM, Poole C, *et al.* Nonrandomized controlled trial of artesunate plus sulfadoxine pyrimethamine with or without primaquine for preventing posttreatment circulation of *P. falciparum* gametocytes. *AAC* 2013; 57:2948-54.
- Smithuis F, Kyaw MK, Phe O, Win T, Aung PP, Oo APP, *et al.* Effectiveness of five artemisinin combination regimens with or without primaquine in uncomplicated falciparum malaria: an open-label randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:673-81.
- Piyaphanee W, Krudsood S, Tangpukdee N, *et al.* Emergence and clearance of gametocytes in uncomplicated *P.falciparum* malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74:432-5.
- Hetzel MW, Page-Sharp M, Bala N, Pulford J, Betuela I, *et al.* Quality of antimalarial drugs and antibiotics in Papua New Guinea: a survey of the health facility supply chain. *PLoS ONE.* 2014;9(5): e96810.
- Ashley EA, Recht J, White NJ. Primaquine: the risks and the benefits. *Malaria Journal.* 2014, 13:418.
- Kusriastuti R, Surya A. New treatment policy of malaria as a part of malaria control program in Indonesia. *Acta Medica Indonesiana.* 2012;44:265-9.
- Badan Pusat Statistik Provinsi NTT. Kupang: Badan Pusat Statistik Provinsi Nusa Tenggara Timur; 2012 [dikutip 10 Jan 2015]. Diunduh dari <http://ntt.bps.go.id/index.php/>
- Badan Pusat Statistik. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2012 [dikutip 10 Jan 2015]. Diunduh dari <http://www.bps.go.id/index.php>.